Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. Franke

DIE ÄNDERUNG DER HORMONANTWORT IM INSULINHYPOGLYKÄMIETEST MIT UND OHNE PROPRANOLOL

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Thomas Hohmann

aus Kempten

Würzburg, den 10. 1. 1981

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. Franke

DIE ÄNDERUNG DER HORMONANTWORT IM INSULINHYPOGLYKÄMIETEST MIT UND OHNE PROPRANOLOL

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Thomas Hohmann

aus Kempten

Würzburg, den 10. 1. 1981

Referent: Professor Dr. H.-J. Pusch
Korreferent: Professor Dr. H. Franke
Dekan: Professor Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literaturübersicht	3
III.	Methodik	13
IV.	Ergebnisse	16
V.	Diskussion	30
VI.	Zusammenfassung	35
VII.	Literaturverzeichnis	36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0080

I. Einleitung

Wenn man die Entwicklung der ß-Blocker verfolgt, kann man die ersten Gedanken an chemische Rezeptoren um die Jahrhundertwende entdecken.

Damals konnte DALE (10) zeigen, daß Mutterkornextrakte die Vasokonstriktoren lähmen, während sie den herzbeschleunigenden Effekt des Sympathikus unbeeinflußt lassen. Durch Experimente bewies er, daß Adrenalin den Blutdruck nach vorheriger Gabe von Mutterkornalkaloiden senkt und hatte somit das Prinzip der Adrenalinumkehr gefunden.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde von LANGLEY (20) ein großer Schritt auf dem Gebiet der pharmakologischen Rezeptortheorie gemacht. Er postulierte, daß pharmakologisch wirksame Substanzen actophore Strukturanteile besitzen, die für die spezifische Wirkung eines Pharmakons verantwortlich sind.

Im Jahre 1905 wurde der Rezeptorbegriff von LANGLEY (20) dazu verwendet, die Wirkung von Curare auf die Skelettmuskulatur zu erklären.

Vor etwa 30 Jahren wurde von AHLQUIST (3) das Alpha- und Beta-Rezeptorenkonzept veröffentlicht. Er wollte damit die unterschiedliche Reaktion des Körpers auf verschiedene Sympathomimetika erklären.

Unter der Annahme eines Zweirezeptorenkonzeptes stellte er fest, daß ß-Rezeptoren sehr gut auf Isoprenalin, gut

auf Adrenalin und nicht auf Phenylephrin reagieren. Ganz anders verhielten sich die α-Rezeptoren. Sie sprachen auf Phenylephrin sehr gut, auf Adrenalin gut, auf Isoprenalin jedoch gar nicht an.

Als Meßparameter für ß-rezeptorabhängige Reaktionen wurde in diesen Versuchen die Herzfrequenz und die Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien, den Blutgefäßen, dem Uterus und dem Darm verwendet. Als spezifische Reaktionen auf α-Rezeptorenstimulation wurden die Vasokonstriktion und die Kontraktion der glatten Muskulatur des Myometriums und der Irismuskulatur (Mydriasis) festgestellt.

Mit dem Wissen, welche Funktion eine Stimulation von ß-Rezeptoren hervorruft, konnte man sich damals schon vorstellen, wie ein ß-Blocker wirken wird, obwohl erst zehn Jahre später der erste selektive ß-Blocker Dichloroisoprotenerol von POWEL und SLATER (28) entdeckt wurde.

Mit den ersten verfügbaren ß-Blockern wurden deren Wirkungen auf Herz und Kreislauf vielfältig studiert. Die Einflüsse auf das Gehirn wurden erst in jüngster Zeit gesichert.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Hormonregulation nach Insulinhypoglykämiereiz mit und ohne Propranolol zu überprüfen.

II. Literaturübersicht

Seit der Entdeckung der ß-Blocker im Jahre 1958 wurden von vielen Autoren Arbeiten über die Wirkung dieser Substanzgruppe veröffentlicht.

Im Rahmen der Untersuchung verschiedener Varianten des von POWEL und SLATER (28) entdeckten Dichloroisoprotenerolmoleküls fanden BLACK und STEPHENSON (6) 1962 den ß-Blocker Pronethalol, welcher als Alderlin^{R} auf dem Markt erschienen ist.

Sie konnten nachweisen, daß Alderlin^{R} die Wirkung des ß-Mimetikums Isoprenalin aufhebt. Im Laufe ihrer Toxizitätsuntersuchungen mußten sie feststellen, daß das Präparat an Mäusen karzinogen wirkt.

Das Ergebnis gründlicher Forschung nach ß-blockierenden Substanzen hat uns zu der Zahl von ca. 20 auf dem Markt erhältlichen Wirkstoffen geführt.

Im Verlauf der klinischen Untersuchung der verschiedenen Moleküle stellten sich Wirkungsvarianten dar. Man fand Unterschiede in der Wirkungsstärke, der Wirkungsdauer, der sympathomimetischen Eigenwirkung und der Lipophilität.

ß-Blocker greifen in weite Bereiche des Stoffwechsels ein. Sie hemmen die durch Blutzuckeranstieg bewirkte Insulinfreisetzung aus dem Pankreas, die Wirkung des Insulins verlängert sich im Tolbutamidtest, und die Effektivität des zirkulierenden Insulins wird erhöht (9, 21, 29, 30).

In Abbildung 1 wird gezeigt, wie ß-Blocker in die adrenerge Stimulation des Stoffwechsels eingreifen (22). Die Glykogenolyse wird vermindert, und es entstehen weniger Glycerin und freie Fettsäuren. Diese beiden Stoffwechseleffekte werden auch in der Arbeit von ABRAMSON (1) bestätigt.

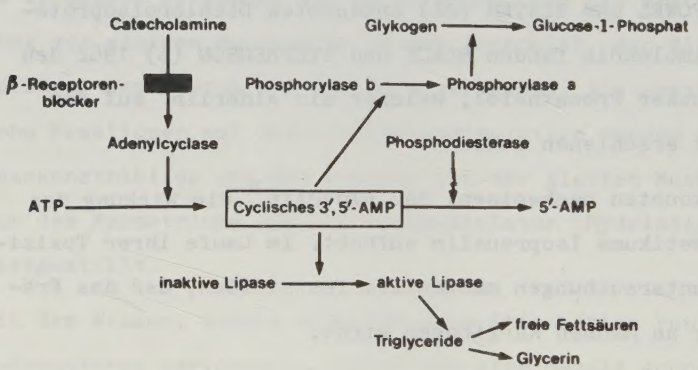

Abb.1: Schematische Darstellung möglicher Wirkungsmechanismen einer adrenergen Stimulation bzw. Blockade (22).

In der eben genannten Arbeit ergab die Überprüfung der Cortisol- und STH-Ausschüttung im Insulinhypoglykämietest mit und ohne Propranolol eine erhöhte STH-und eine gleichbleibende Cortisolausschüttung.

FRANZ und LOHMANN (11) hatten bei mittelstarken Hypertonikern über die Dauer von vier Wochen ß-Blocker oral verabreicht. Dann wurden körperliche Belastungen bis an die Maximalgrenze vorgenommen. Die Bestimmung der Blutglukose ergab nur beim nicht kardiospezifischen ß-Blocker

eine deutliche Senkung. Es kam dabei zu einer signifikant erhöhten STH-Ausschüttung, wogegen das ACTH unbeeinflußt blieb.

Ein für die Hypertonie wichtiger Faktor wird im Renin-Angiotensinsystem gefunden. WINER und Mitarbeiter (37) stellten fest, daß die Reninausschüttung vom sympathischen Nervensystem beeinflußt wird. Der Reninspiegel kann daher durch Propranolol gesenkt werden. Dieser Effekt ist von der absoluten Höhe des Reninspiegels abhängig. Die Literatursuche ergab keine Hinweise auf Zusammenhänge zwischen dem Katecholaminspiegel und der Propranololanwendung beim Normotoniker.

Im Rahmen von Tierversuchen mit Mäusen konnte eine katecholaminerge Abhängigkeit der Schilddrüse durch MELANDER und RANKLEY (24) aufgezeigt werden. Nach Gabe von Katecholaminen wurde ein Anstieg von J 131 im Blut beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um ß-adrenerge Wirkungen.

Im Jahre 1973 wurde von ORZACK (26) die EEG-Änderung an Schizophrenen nach Propranololgabe signifikant bewiesen. Zahlreiche weitere Versuche deuten auf eine zentrale Wirkung der ß-Blocker hin. Der durch Lithium induzierte Tremor konnte vereinzelt gebessert werden (12), die Behandlung der Migräne erwies sich bei 80 % der Patienten als erfolgreich (8), und bei einem Teil der Rauschgiftsüchtigen konnte das akute Verlangen nach Heroin gemindert werden.

Außer den eben genannten Einflüssen gibt es noch Angriffspunkte der ß-Blocker an der Synapse. Es handelt sich um die Noradrenalinfreisetzung an einigen Organen, wobei diese Bedeutung für das Gehirn noch diskutiert wird.

Untersuchungen von ADLER-GRASCHINSKY (2) und STJÄRNE und BRUDIN (31) haben präsynaptische ß-Rezeptoren an menschlichen Gefäßen nachgewiesen. In ihrer Versuchsanordnung wurde die Noradrenalinfreisetzung einer Synapse auf Grund eines definierten elektrischen Reizes gemessen. Wurde zu der Umgebung der Synapse ein α- oder ein ß-Rezeptorenmimetikum hinzugegeben, erbrachte der Vergleich folgende Ergebnisse: Nach Zugabe von ß-Mimetika wurde mehr Noradrenalin freigesetzt als ohne ß-Stimulation. Unter einem α-Rezeptorenstimulator kommt es zu einer verminderten Noradrenalinfreisetzung gegenüber den Kontrollbedingungen. Das bedeutet, daß eine α-Rezeptorenblockade ähnlich wirkt wie eine ß-Rezeptorenstimulation und umgekehrt. Unter ß-Blockade wird also weniger Noradrenalin freigesetzt (Abb.2).

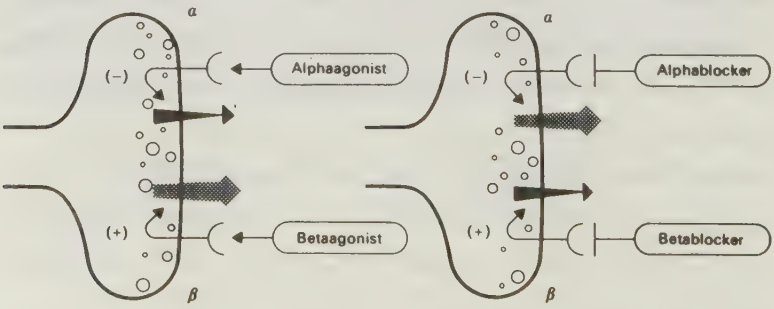

Abb.2: Steuerung der Noradrenalinfreisetzung durch präsynaptische α- und ß-Rezeptoren.

Weiterhin konnten VOGT (34) und AMIN (4) das Vorkommen von Noradrenalin im Hirnstamm von Wirbeltieren nachweisen. Nach Einführung der histochemischen Fluoreszenzmethode wurden noradrenerge Leitungswege im Rattenhirn nachgewiesen (Abb. 3).

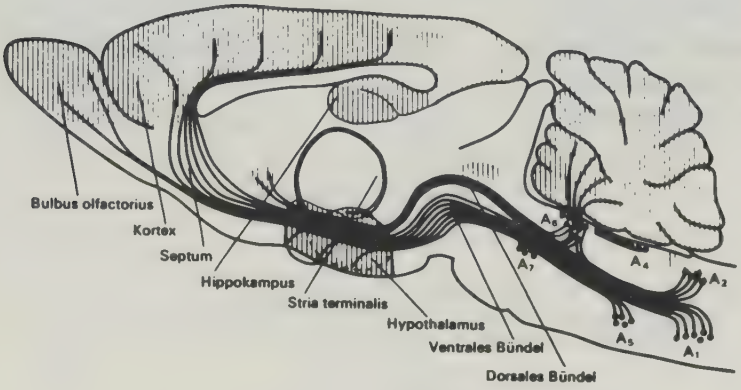

Abb. 3: Sagittalprojektion der noradrenergen Leitungswege bei der Ratte. Die schraffierten Gebiete bezeichnen adrenerge Projektionsfelder. (Nach UNGERSTEDT, 32)

Für das menschliche Gehirn läßt sich berichten, daß sich Propranolol im ganzen ZNS etwa gleichmäßig verteilt (25).

Für die Überprüfung der Wirkung des Propranolols auf die Steuerung des Hormonhaushaltes beim Menschen wurden als Meßgrößen die Hormonspiegel des somatotropen Hormons(STH) und des Cortisols im Serum sowie die Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung im Urin verwendet.

Das STH wird in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Es ist ein streng artspezifisches Hormon, das aus einer Polypeptidkette mit 187 Aminosäuren besteht. Abbildung 4 zeigt die Faktoren, die an der Steuerung der Ausschüttung des STH beteiligt sind (18, 19, 35).

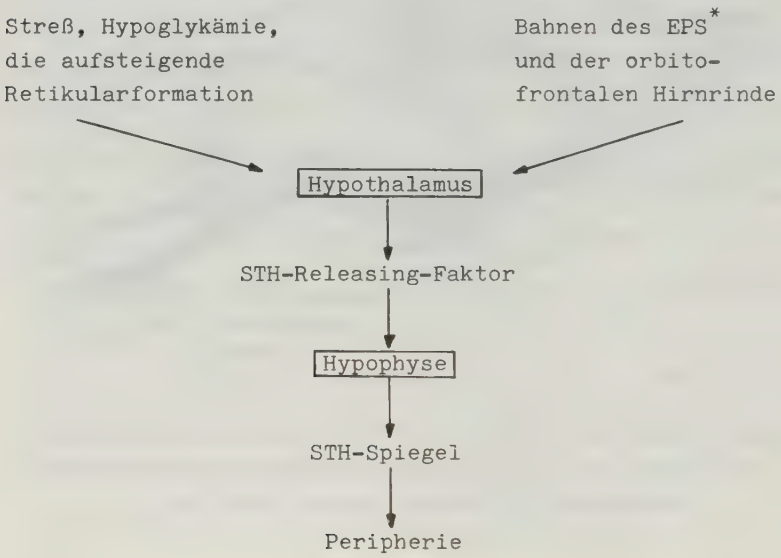

Abb. 4: Regelung des STH-Spiegels.

*) EPS = Extrapyramidalsystem

Das Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet und an das Blut abgegeben. Es wird zu 75 % an Transcortin gebunden, nur 25 % freies Cortisol sind als Regelgröße wirksam. Für die Sollwertverstellung

und die Tagesrhythmik ist das limbische System verantwortlich. Die Steuerung dieses Regelkreises geht aus Abbildung 5 hervor (18, 19, 35).

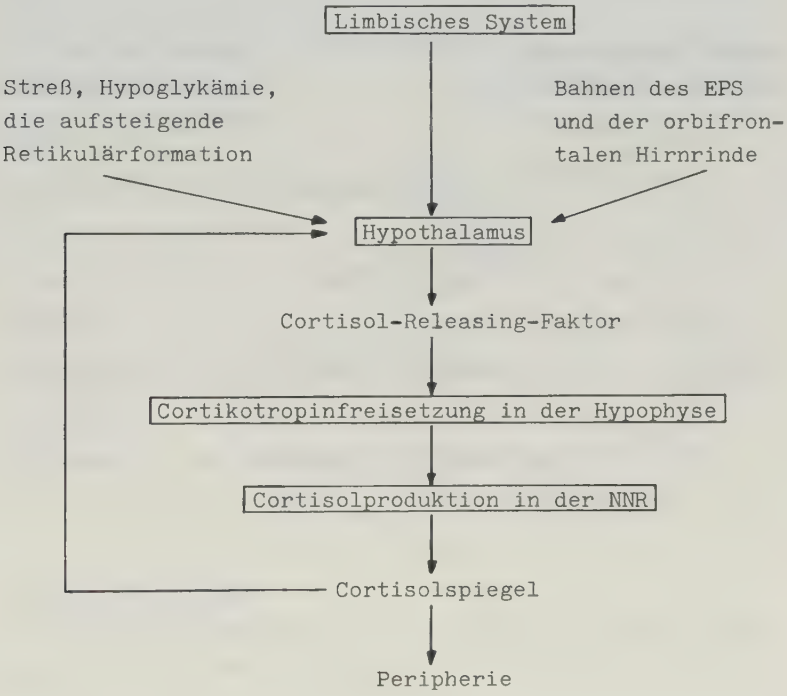

Abb. 5: Regelung des Cortisolspiegels

Das Adrenalin und das Noradrenalin werden an verschiedenen Orten des Organismus produziert. Überwiegend stammen sie aus dem Nebennierenmark, welches durch vegetative Endigungen des Hypothalamus beeinflußt wird. Außerdem beteiligen sich am Aufbau und an der Freisetzung der

Katecholamine die Zellen des chromaffinen Systems und Endigungen des sympathischen Nervensystems. Abbildung 6 zeigt die bestimmenden Faktoren für die Höhe des Katecholaminspiegels (18, 19, 35).

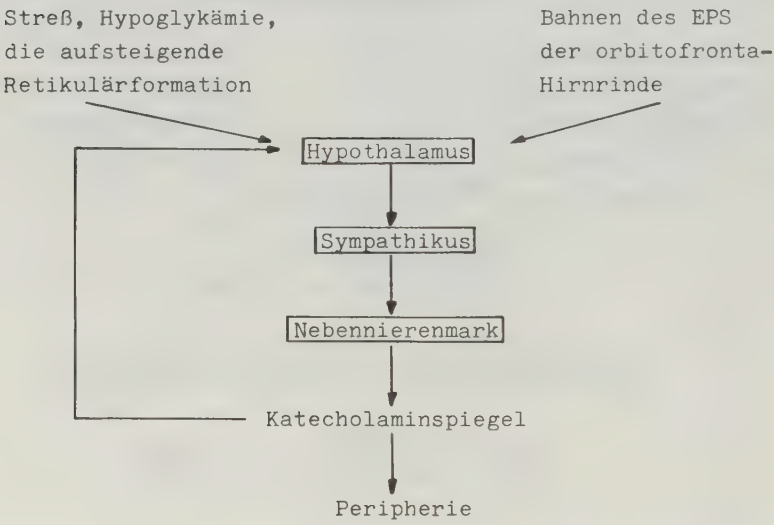

Abb.6: Regelung des Katecholaminspiegels.

Die Steuerung der drei Hormone STH, Cortison und Katecholamine unterliegt im wesentlichen dem Hypothalamus, der seinerseits durch afferente und efferente Bahnen mit anderen Teilen des ZNS verbunden ist.

Die Gemeinsamkeit in der Wirkung dieser drei Hormone liegt in der Erhöhung des Blutzuckerspiegels.

Über die weiteren Wirkungen geben die Tabellen 1a und 1b Auskunft (14).

Tabelle 1a: Wirkung der NNR-Hormone und des STH

Glukokortikoide	Mineralkortikoide
Steigerung des Glukoseumsatzes	Natriumretention
Förderung der Glukoneogenese	Hypokaliämie
Erhöhung des Blutzuckers	Met. Alkalose
Katabole Wirkung	Ausdehnung des Extrazellulärvolumens
Stammfettsucht	Magnesiumausscheidung
Eosinopenie	Ammoniumionenausscheidung
Lymphopenie	
Antiphlogistische Wirkung	Androgene
Immunsuppressive Wirkung	Sexualbehaarung der Frau
	Akne
Somatotropes Hormon	Anabole Wirkung
Förderung der Lipolyse	
Stimulation der Proteinsynthese	
Erhöhung des Blutzuckers	
Steigerung des Wachstums	

Tabelle 1b: Physiologische Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin

	Noradrenalin	Adrenalin
1. Peripherer Kreislauf		
Peripherer Widerstand	+	=
Arteriolentonus	+	-
Venolentonus	+	+
Systolischer Blutdruck	+	+
Diastolischer Blutdruck	+	=
2. Herz		
Herzfrequenz	-	+
Herzzeitvolumen	=	+
3. Bronchien		
Bronchiolenwiderstand	=	-
4. Stoffwechsel		
Blutzucker	=	+
Freie Fettsäuren	+	+
Leukozyten	(+)	+
Körpertemperatur	=	+
Grundumsatz	=	+
5. Andere Organe		
Nierendurchblutung	-	-
Darmmotilität	-	-
Schweißabsonderung	+	+
Pupillenweite	+	+

+ erhöht - erniedrigt = unbeeinflußt

III. Methodik

Als Probanden für den Insulinhypoglykämietest (IHG-Test) wurden zwanzig gesunde Personen beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 18 und 26 Jahren erfaßt. Das Durchschnittsalter betrug 22,5 ± 2,3 Jahre.

Die Versuchspersonen kamen morgens nüchtern in die Klinik und konnten sich in freundlichen Räumen ca. 15 Minuten in Ruhe liegend auf den Versuch einstellen. Sie behielten die liegende Position für die ganze Dauer des Versuchs bei.

Zu Versuchsbeginn zwischen 8.30 und 9.00 Uhr wurde venös und kapillar Blut entnommen. An die noch liegende Nadel wurden 500 ml einer isotonen Kochsalzlösung mit einer Laufzeit von zwei Stunden angeschlossen. Jeder Proband bekam die Menge von 0,1 IE Altinsulin pro kg Körpergewicht intravenös injiziert.

Von diesem Zeitpunkt ausgehend wurde nach 30, 60 und 120 Minuten ca. 20 ml venöses sowie 20 µl kapillares Blut abgenommen. Vier Stunden nach Versuchsbeginn wurde von jedem Teilnehmer der Urin aufgefangen. Die Blase war vor Versuchsbeginn entleert worden.

Am zweiten Versuchstag wiederholte sich der oben beschriebene Ablauf mit folgender Änderung: Vor der Applikation des Insulins wurde in einem Intervall von 10 Minuten 0,1 mg Propranolol intravenös gespritzt. Um kardiale Nebenwirkungen des Propranolols rechtzeitig erkennen zu können,

waren die Probanden an einen EKG-Schreiber angeschlossen. Außerdem wurde Glukose zur Vermeidung schädlicher hypoglykämischer Zustände bereit gehalten, jedoch nie benötigt.

Zwischen den beiden Versuchstagen bestand ein zeitlicher Mindestabstand von drei Tagen.

Aus dem venösen Blut wurde durch Abzentrifugieren das Serum gewonnen. Die Urine wurden mit konzentrierter Salzsäure stabilisiert und dann, ebenso wie die Seren, in die Tiefkühltruhe zur Konservierung eingebracht (Lagertemperatur - 18°C).

Nach dem Zusammenstellen aller Seren und Urine wurden die Proben zur Verarbeitung im Labor aufgetaut.

Die Bestimmung des Plasmacortisols erfolgte nach den Angaben von MATTINGLEY (23).

Für die differentielle Analyse von Adrenalin und Noradrenalin im Urin wurde die Methode der Firma BIO RAD LABORATORIES (5) angewandt.

Die Höhe des STH-Spiegels wurde im Isotopenlabor nach den Angaben der Firma ISOTOPENDIENST WEST bestimmt.

Die Bestimmung des Blutzuckers aus dem Kapillarblut, die sofort am Versuchstag durchgeführt wurde, erfolgte nach der Methode von BOEHRINGER MANNHEIM-Perid (7).

Zur Auswertung der durch Laborarbeit gewonnenen Werte wurden Korrelationsbestimmungen, Wilkoxon-Tests, Mittel-

wertberechnungen und die Überprüfung der Normalverteilung durchgeführt (27, 33, 36).

Für den Fall, daß statistische Signifikanzen beschrieben sind, bedeutet das, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% das im Kurvenverlauf beschriebene Ereignis eintritt.

IV. Ergebnisse

Tabelle der Mittelwerte für den IHG-Test mit und ohne Propanol

Variabele 1 - 3 sind für beide Versuchsteile gleich. Die unterstrichenen Variablen gelten für den IHG-Test mit Propanol.

	Variable	Zahl	Mittelwert	Streuung	$s_{\bar{x}}$	Benennung
1	Alter	20	22,8	2,30	0,51	Jahre
2	Gewicht	20	63,2	9,39	2,10	kg
3	Insulindosis	20	6,32	0,95	0,21	IE
4	Blutzucker 0'	20	80,3	14,3	3,21	mg/100 ml
5	Blutzucker 30'	20	34,9	9,74	2,17	mg/100 ml
6	Blutzucker 60'	20	55,2	11,4	2,56	mg/100 ml
7	Blutzucker 120'	20	70,5	11,1	2,54	mg/100 ml
8	Blutzucker 0'	20	78,0	13,0	2,92	mg/100 ml
9	Blutzucker 30'	20	31,4	10,8	2,42	mg/100 ml
10	Blutzucker 60'	20	53,5	11,3	2,51	mg/100 ml
11	Blutzucker 120'	20	66,5	11,3	2,51	mg/100 ml
12	STH 0'	20	7,55	6,97	1,50	ng/ml
13	STH 30'	20	15,7	10,7	2,40	ng/ml
14	STH 60'	20	16,6	8,19	1,83	ng/ml
15	STH 120'	20	4,49	3,03	0,67	ng/ml

Fortsetzung der Tabelle

	Variable		Zahl	Mittel-wert	Streu-ung	$s_{\bar{x}}$	Benennung
16	STH	0'	20	5,78	5,40	1,20	ng/ml
17	STH	30'	20	12,7	7,65	1,71	ng/ml
18	STH	60'	20	26,6	11,0	2,46	ng/ml
19	STH	120'	20	12,8	9,75	2,19	ng/ml
20	Cortisol	0'	20	23,9	11,7	2,61	µg/100 ml
21	Cortisol	30'	20	22,2	9,58	2,14	µg/100 ml
22	Cortisol	60'	20	26,0	8,58	1,92	µg/100 ml
23	Cortisol	120'	20	18,8	7,78	1,74	µg/100 ml
24	Cortisol	0'	20	19,6	8,81	1,97	µg/100 ml
25	Cortisol	30'	20	16,9	6,55	1,46	µg/100 ml
26	Cortisol	60'	20	25,9	8,40	2,15	µg/100 ml
27	Cortisol	120'	20	21,5	8,79	1,96	µg/100 ml
28	Adrenalin		20	15,7	7,03	1,57	$\mu g/4^h$
29	Noradrenalin		20	18,3	5,59	1,25	$\mu g/4^h$
30	Adrenalin		20	19,4	10,4	2,33	$\mu g/4^h$
31	Noradrenalin		20	20,3	8,83	1,97	$\mu g/4^h$

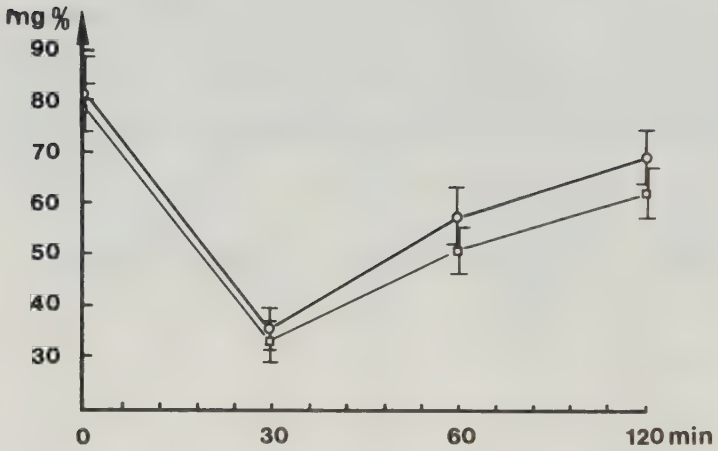

Abb.7: Überblick über den Verlauf der Blutzuckerkonzentration während des Insulinhypoglykämietests mit (-□-) und ohne (-○-) Propranolol für 20 Probanden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die Verläufe beider Kurven.

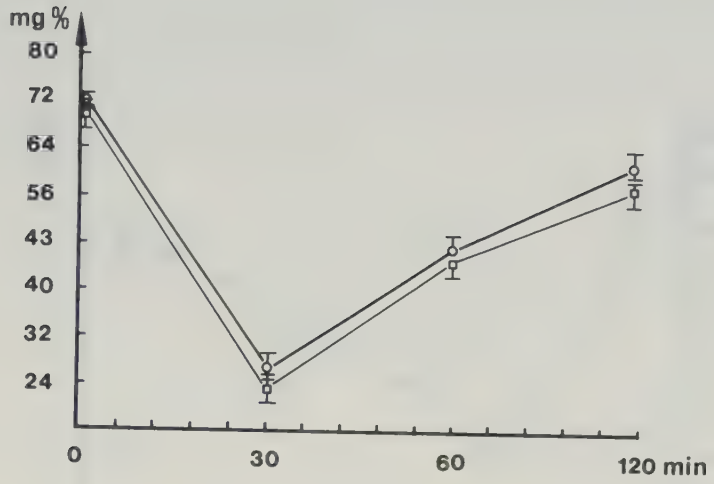

Abb.8: Verlauf der Blutzuckerkonzentration während des Insulinhypoglykämietests mit (—⊟—) und ohne (—⊖—) Propranolol für acht männliche Probanden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf beider Kurven.

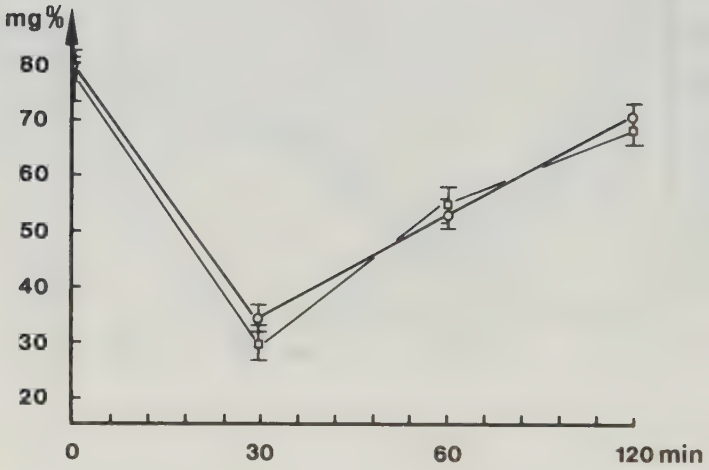

Abb.9: Verlauf der Blutzuckerkonzentration während des Insulinhypoglyämietests mit (⊟) und ohne (⊖) Propranolol für zwölf weibliche Probanden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf beider Kurven.

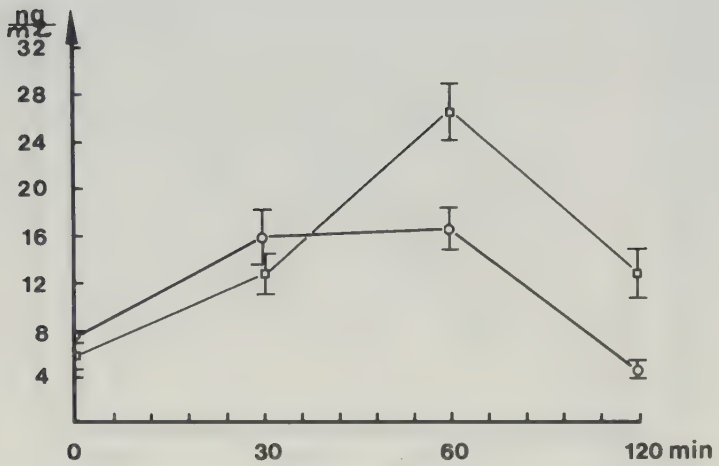

Abb.10: Überblick über den Verlauf der Wachstumshormonausschüttung bei zwanzig Probanden im Insulinhypoglykämietest mit (—□—) und ohne (—○—) Propranolol.
Es fand sich ein signifikant steilerer Anstieg der STH-Serumkonzentration von 30' auf 60' und ein signifikant erhöhter 60'-Wert unter Propanolol.
Absoluter Anstieg ohne Propranolol: 9,05 ng/ml
Relativer Anstieg ohne Propranolol: 2,19
Absoluter Anstieg unter Propranolol: 20,82 ng/ml
Relativer Anstieg unter Propranolol: 4,60

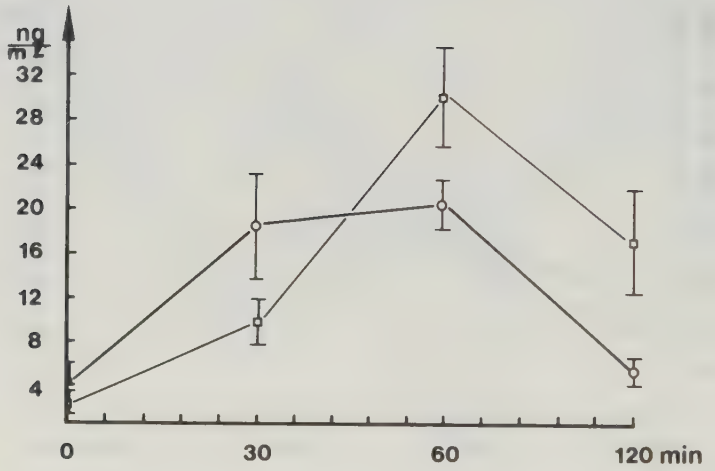

Abb.11: Verlauf der Wachstumshormonausschüttung bei acht männlichen Probanden im Insulinhypoglykämietest mit (⊟) und ohne (⊖) Propranolol.
Es fanden sich im Mittel folgende Werte:
Absoluter Anstieg ohne Propranolol: 16,1 ng/ml
Relativer Anstieg ohne Propranolol: 1,99
Absoluter Anstieg unter Propranolol: 32,1 ng/ml
Relativer Anstieg unter Propranolol: 13,3

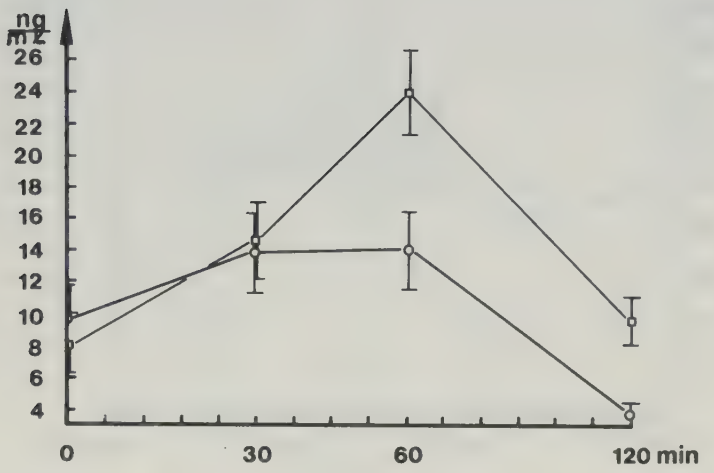

Abb.12: Verlauf der Wachstumshormonausschüttung im Insulinhypoglykämietest mit (⊟) und ohne (⊖) Propranolol bei zwölf weiblichen Probanden.
Es fanden sich im Mittel folgende Werte:
Absoluter Anstieg ohne Propranolol: 4,5 ng/ml
Relativer Anstieg ohne Propranolol: 1,66
Absoluter Anstieg unter Propranolol: 17,2 ng/ml
Relativer Anstieg unter Propranolol: 3,20

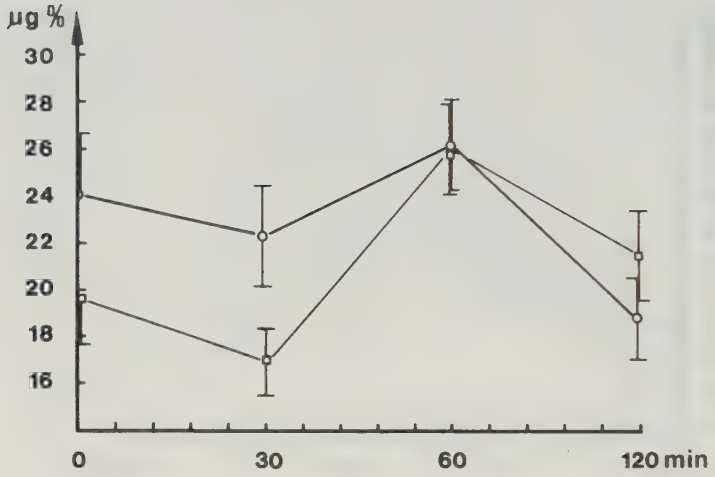

Abb.13: Überblick über den Verlauf der Cortisolausschüttung bei zwanzig Probanden im Insulinhypoglykämietest mit (⊟) und ohne (⊖) Propanol. Es fand sich ein signifikant steilerer Anstieg der Cortisolserumkonzentration von 30' auf 60' unter Propranolol.
Absoluter Anstieg ohne Propranolol: 2,1 µg/100 ml
Relativer Anstieg ohne Propranolol: 1,08
Absoluter Anstieg unter Propranolol: 8,8 µg/100 ml
Relativer Anstieg unter Propranolol: 1,44

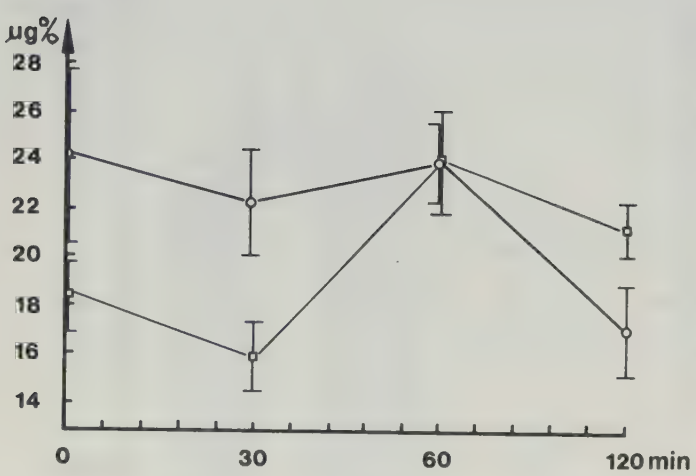

Abb.14: Verlauf der Cortisolserumkonzentrationen im Insulinhypoglykämietest bei acht männlichen Probanden mit (⊟) und ohne (⊖) Propranolol.
Absoluter Anstieg ohne Propranolol: 3,8 µg/100 ml
Relativer Anstieg ohne Propranolol: 1,18
Absoluter Anstieg unter Propranolol: 8,05 µg/100 ml
Relativer Anstieg unter Propranolol: 1,50

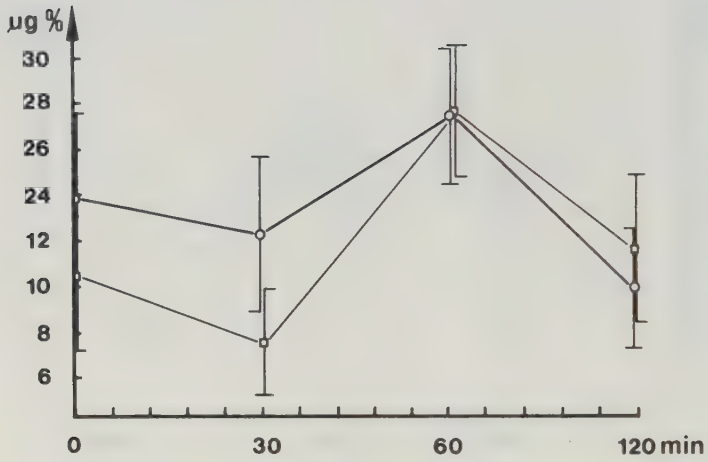

Abb.15: Verlauf der Cortisolserumkonzentrationen im Insulinhypoglykämietest bei zwölf weiblichen Probanden mit (⊟) und ohne (⊖) Propranolol.

Absoluter Anstieg ohne Propranolol: 5,2 µg/100 ml
Relativer Anstieg ohne Propranolol: 1,23
Absoluter Anstieg unter Propranolol: 10,0 µg/100 ml
Relativer Anstieg unter Propranolol: 1,56

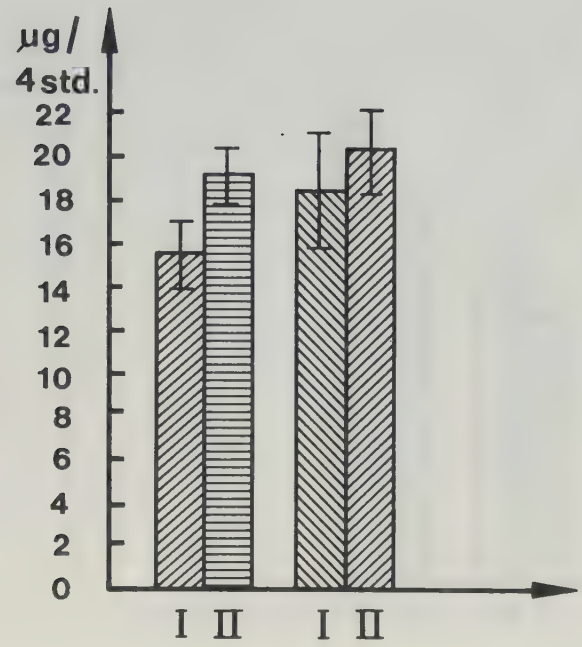

Abb.16: Überblick über die Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung im Urin für zwanzig Probanden ohne (I) und mit (II) Propranolol.
Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Katecholaminausscheidung feststellen.

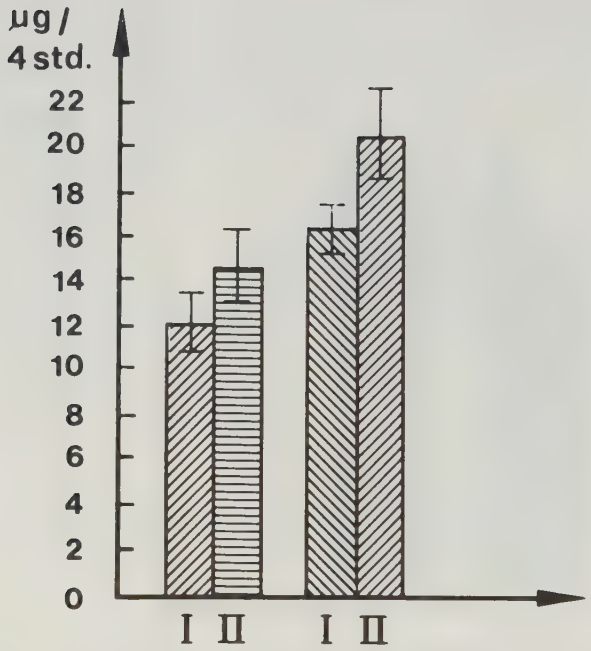

Abb.17: Verlauf der Adrenalin- und Noradrenalin-ausscheidung im Urin bei acht männlichen Probanden ohne (I) und mit (II) Propranolol.

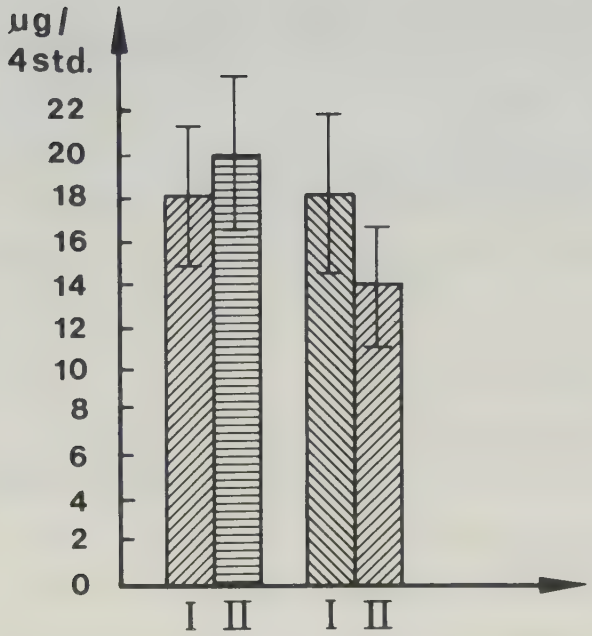

Abb.18: Verlauf der Adrenalin- und Noradrenalin-ausscheidung im Urin bei zwölf weiblichen Probanden ohne (I) und mit (II) Propranolol.

V. Diskussion

Die hier gezeigten Ergebnisse lassen zwei Gedankenmodelle in der Diskussion zu.

I. 1975 wurde gefunden, daß sich Propranolol im menschlichen Hirn in einer Konzentration von acht /ug/g anreichert. Propranolol fand sich in allen Teilen des Gehirns in etwa gleicher Konzentration (25). Da es auch im Hypothalamus auftritt und von dort die Veränderungen im Hormonhaushalt gesteuert werden (Abb. 1, 2, 3), ist eine Beteiligung an der unterschiedlichen Hormonsteuerung im IHG-Test durch zentrale Mechanismen nicht ausgeschlossen.

Für den Gedanken der "zentralen Beeinflussung" spricht, daß im Tierversuch noradrenerge Bahnen vom Hypothalamus zur Hirnrinde nachgewiesen wurden (Abb. 3). Außer diesen auf die Rinde einflußnehmenden Bahnen sind uns Leitungswege des Extrapyramidalsystems, der Formatio reticularis und der Hirnrinde bekannt, die auf den Hypothalamus einwirken.

Um diese Befunde durch reine ZNS-Steuerungsänderungen erklären zu können, wäre es notwendig, eine nicht ß-adrenerge, fördernde Bahn und eine ß-adrenerge Hemmbahn zum Hypothalamus zu fordern. Diese Vorstellungen werden in Abb. 19 gezeigt.

Eventuell existieren auch innerhalb des Hypothalamus ß-rezeptorabhängige Bahnen (Abb. 19), die die Hormonsteuerung beeinflussen. Behauptungen dieser Art lassen sich jedoch zur Zeit für den Menschen nicht nachweisen.

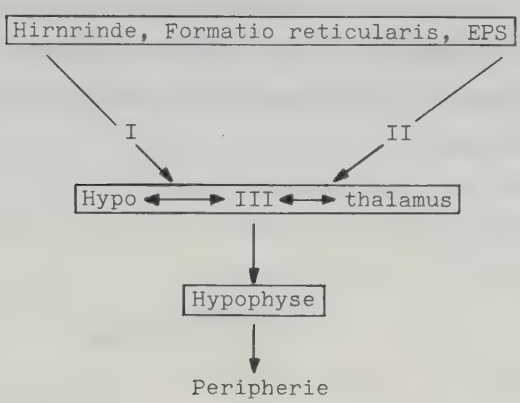

Abb.19: Die Beeinflussung des Hypothalamus durch fördernde und hemmende Bahnen.

I. : Wirkt steigernd auf die Hormonsteuerungsfunktion des Hypothalamus und ist nicht durch Propranolol blockierbar.

II : Wirkt hemmend auf die Hormonsteuerungsfunktion des Hypothalamus und ist durch Propanolol blockierbar.

III : Intrathalamische Bahnen mit hemmender Wirkung auf die Hormonsteuerungsfunktion des Hypothalamus, die durch Propranolol blockierbar sind.

II. Wenn ein kybernetisches Modell für die Erklärung der Ergebnisse aufgezeigt wird, muß man von normalen Regulationsvorgängen im Blutzuckersystem der 20 Probanden ausgehen (Abb. 20).

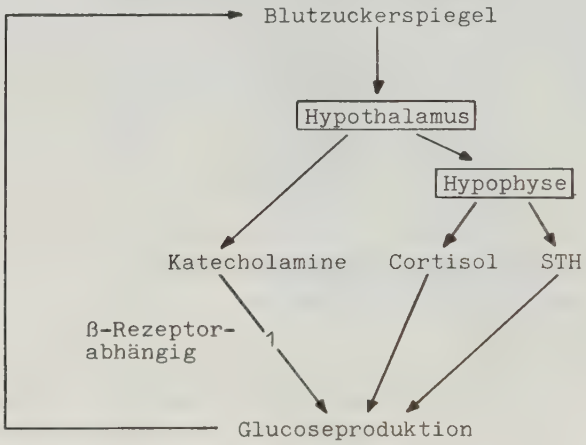

Abb.20: Teilaspekt der Regelung des Blutzuckerspiegels.

Ist die Glucoseproduktion an der Stelle 1 wegen der ß-Blockade verringert, müßte sich dies in der reaktiv vermehrten Ausschüttung der glucosesteigernden Hormone zeigen.

Abb.1 (S. 4) zeigt, wie Propranolol wesentliche Teile der adrenergen Blutzuckererhöhung hemmt. Weiterhin ist mit verlängerter Wirkung des Insulins und einer verminderten Glukagonausschüttung unter Propranolol zu rechnen (13, 15).

Die Auswirkung dieser Phänomene zeigt sich in der Tendenz in Abbildung 7 und wird auch in der Arbeit von ABRAMSON bestätigt. Unter Propranolol kommt es bei ihm zu einem verlangsamten Blutzuckeranstieg im IHG-Test, während hier nur eine Tendenz erkennbar ist. Die Blutzuckergegenregulation unterscheidet sich im Versuch mit Propranolol so minimal, weil eine erhöhte Ausschüttung der Hormone blutglucosesteigernden Hormone erfolgt.

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen unter Propranolol eine signifikante Erhöhung der absoluten STH-Ausschüttung sowie einen steileren Anstieg des STH-Serumspiegels von 30' auf 60'. Der Anstieg des Cortisolserumspiegels von 30' auf 60' ist unter der Anwendung von Propranolol steiler und absolut signifikant erhöht, wenn auch nicht so ausgeprägt wie beim Wuchshormon.

Über die Quantität der Katecholaminabgabe läßt sich durch die Methodik bedingt keine sichere Aussage bezüglich einer Änderung treffen. In der Tendenz deutet sich eine erhöhte Ausschüttung von Adrenalin an, was sich durch eine größere Probandenzahl besser belegen ließe.

ABRAMSON (1) sowie FRANZ und LOHMANN (11) haben, wie in der vorgelegten Studie unter nicht kardioselektiven ß-Blockern und Hypoglykämie das Verhalten von STH und Cortisol geprüft. Vergleicht man die Stärke der Hypoglykämie, so findet man in der erstgenannten Arbeit ähnliche Werte wie hier (31,4 mg%), bei FRANZ und LOHMANN jedoch Mittelwerte um 54 mg%. Auch unterscheidet sich die Anzahl der über-

prüften Probanden, nämlich bei ABRAMSON (1) sechs und bei FRANZ und LOHMANN elf, wogegen diese Arbeit an 20 Personen durchgeführt wurde.

Die Ausschüttungsdifferenz des STH unter Propranolol ist so deutlich, daß in allen Analysen eine Signifikanz erscheint.

Die Überprüfung der Cortisol- und ACTH-Plasmawerte ergab in den eben genannten Arbeiten keine signifikante Änderung. Die Änderung der Cortisolausschüttung in dieser Arbeit ist sehr gering. Trotzdem läßt sie sich auf Grund der großen Gruppe (geringe Streubreite um die Mittelwerte) signifikant nachweisen.

Für die Erklärung der in dieser Studie gefundenen Ergebnisse lassen sich beide oben angeführten Erklärungsversuche heranziehen, jedoch nicht beweisen. Es ist aber auch nicht auszuschließen, daß eine Verknüpfung beider Vorgänge zum Tragen kommt.

VI. Zusammenfassung

Zur Klärung der Thematik wurde der Insulinhypoglykämietest mit und ohne Propranolol durchgeführt. Folgende Parameter wurden gemessen: Glukose, Cortisol und somatotropes Hormon im Blutserum sowie Adrenalin und Noradrenalin im Urin.

Der Vergleich der Meßergebnisse mit und ohne Propranolol ergab vier wesentliche Aussagen:

1. Unter Propranolol kam es zu einer geringen, nicht signifikant verzögerten Blutzuckergegenregulation.

2. Unter Propranolol kam es zu einer signifikant erhöhten STH-Ausscheidung.

3. Unter Propranolol kam es zu einer verzögerten Cortisolproduktion bis 30' und anschließend zu einem signifikant höheren absoluten Anstieg des Cortisols.

4. Unter Propranolol ließen sich keine sicheren Unterschiede in der Katecholaminausschüttung finden.

VII. Literaturverzeichnis

1. ABRAMSON, E.A., ARKY, R.A., WOEBER, K.A.:
Effects of Propranolol on the hormonal and metabolic responses to insuline induced hypoglykaemia.
Lancet II (1966) 1386-1388.

2. ADLER-GRASCHINSKY, E.M., LANGER, S.Z.: Possible role of a ß-adrenoceptor in the regulation of noradrenaline releases by nerve stimulation through a positive feed back mechanism.
Brit. J. Pharmacol. 53 (1975) 43-50.

3. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153 (1948) 586-600.

4. AMIN, A.H., CRAWFORD, T.B.B., GADDUN, J.H.: The distribution of substances p- and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog.
J. Physiol. (London) 126 (1954) 596-618.

5. BIO RAD LABORATORIES GmbH: Arbeitsanleitung Katecholaminsäulentest. München 1977.

6. BLACK, J.W., STEPHONSON, J.S.: Pharmacologie of a new adrenergic ß-receptor blocking compound (Nethalide).
Lancet II (1962) 311-314.

7. BOEHRINGER / MANNHEIM: Blutzuckerbestimmung mit GOD-PERID.

8. BØRGENSEN, S., NIELSEN, J., MOLLER, C.E.:
Propranolol in migraine.
Lancet II (1974) 38.

9. CERASI, E., LUFT, E., EFENDIC, S.: Effect of adrenergic blocking agents on insulin response to glucose-infusion in man.
Acta endocrin. (Kbh) 69 (1972) 335-346.

10. DALE, H.H.: One some physiological actions of ergotamine. J. Physiol. 34 (London) (1906) 163.

11. FRANZ, J.-W., LOHMANN, F.W.:
Die Wirkung von ß-Blockern auf den Stoffwechsel. Referat auf dem 1. Internationalen Bayer Beta-Blocker Symposium, Mai 1980, Monte Carlo.

12. FLORU, L., FLORU, L., TEGELER, J.: Therapeutische Bedeutung der Betarezeptorenblockade bei lithium-bedingtem Tremor.
Med. Welt 25 (1974) 450.

13. GERICH, J.E., LANGLOIS, M., NOACCO, C.: Adrenergic modulation of pancreatic glucagon secretion in man. J. Clin. Invest. 53 (1973) 1441-1446.

14. GROSS, R., SCHÖMERICH, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer Verlag, Stuttgart 1977, 740, 766.

15. IVERSEN, J.A.: Adrenergic receptors and the secretion of glucagon and insulin from the isolated and perfused canine pancreas.
Clin. Invest. 32 (1973) 2102-2116.

16. ISOTOPENDIENST WEST GmbH.: HGH-K Radioimmunologische Bestimmung von menschlichem Wuchshormon. (1977)

17. JEFFERSON, J.W.: Beta-adrenergic receptor blocking in psychiatry.
Arch. Gen. Psychiat. 31 (1974) 681-691.

18. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, Berlin 1971.

19. KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1972.

20. LANGLEY, J.N.: On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare.
J. Physiol. London 33 (1905) 347.

21. LERNER,R.L., PORTE,D.Jr., Epinephrine: Selective inhibition of the acute insulin response to glucose.
J. clin. Invest. 50 (1971) 2543-2547.

22. LYDTIN,H.: Behandlung mit ß-Rezeptorenblocker.
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 2360-2362.

23. MATTINGLEY,D.: A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoides in human plasma.
J. clin. Path. 15 (1962) 374-376.

24. MELANDER,A., RANKLEY,E., SUNDLER,F., WESTGREN,U.: Beta 2-adrenergic stimulation of thyroid hormone secretion.
Endocrinology 87 (1975) 332.

25. MYERS,M.G., LEWIS,P.J., REID,J.L., DOLLERY,C.J.: Brain concentration of propranolol in relation to hypotensive effect in the rabbit with observations on brain propranolol levels in man.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 192 (1975) 327-335.

26. ORZACK,M.H., BRANCONNIER,R., GARDOS,G.: CNS effects of propranolol in man.
Pharmacologica 29 (1973) 299-306.

27. PFANZAGEL,J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik. II. Auflage, Berlin 1966.

28. POWELL,C.E., SLATER,I.H.: Blocking of inhibitor adrenergic receptors by a dichloranalog of isoprotenerol.
J. Pharmacol. 122 (1958) 480-488.

29. SCHOLHAMMER,C., FELIG,P., HENDLER,R.G.: Propranolol hypoglykaemia: Increased peripheral effectiveness of insulin.
Clin. Research 19 (1971) 736.

30. SPECCIA,G., FRATINO,P., GAMBA,G.: Influenza del propranololo sullazione della tolbutamide.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 46 (1970) 586-589.

31. STJÄRNE,L., BRUDIN,J.: Dual adrenoceptor mediated control of noradrenaline secretion for human vasoconstriction nerves: facilitation by beta receptors and inhibitor by alpha receptors.
Acta Physiol. Scand. 94 (1975) 139-141.

32. UNGERSTEDT,U.: Stereotactic mapping of the monoamine pathways in the rat brain.
Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 367 (1971) 1-48.

33. VAN DER WAERDEN,B.L.: Mathematische Statistik.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

34. VOGT,M.: The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs.
J. Physiol. (London) 123 (1954) 451-454.

35. WALDEYER,A.: Anatomie des Menschen.
de Gruyter, Berlin 1973, 336.

36- WEBER,E.: Grundriß der biologischen Statistik.
IV. Auflage, Jena 1961.

37. WINER,N., CHOKSHI,D.S., YOON,M.S.: Adrenergic receptor mediation of reninsecretion.
J. clin. Endocrinol. 29 (1969) 1168-1175.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Pusch möchte ich für die Überlassung des Themas und die stets angebotene Hilfeleistung ganz besonders danken.
Weiterhin danke ich Frau Dr. Haubitz für die freundliche Unterstützung bei der Benutzung der Rechenanlage des Rechenzentrums Würzburg.
Auch möchte ich meine Freude über die liebenswürdige Mitarbeit von Frau Gebert und Frau Dürner (Hormonlabor der Medizinischen Poliklinik Würzburg) und Herrn Steck am methodischen Anteil der Arbeit ausdrücken.
Schließlich danke ich dem Leiter des Radioimmunologischen Labors, Herrn Dr. Halves, für die Durchführung der STH-Wertbestimmung.

Lebenslauf

Ich, Thomas Hohmann, wurde am 15.3.1950 als Sohn des Gerhard Hohmann und seiner Frau Hedwig Hohmann in Kempten im Allgäu geboren.
Im Alter von sechs Jahren wurde ich in München eingeschult. Im Jahre 1972 bestand ich am Gymnasium Hohenschwangau die Reifeprüfung.
Bis zum Antritt des Studiums der Medizin im Sommersemester 1973 an der Universität Würzburg leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr.
Nach zwölf Semestern legte ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg das Medizinische Staatsexamen ab. Mit dem Beginn des Jahres 1980 trat ich meine Stelle an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg an, verließ diese jedoch, um ab 1.7.1980 an der Universitätsklinik Göttingen tätig zu werden.

Thomas Hohmann

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80